



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária Nefrologia

Efeito nefroprotetor da Vitamina D na Doença Renal Crónica em pré-diálise

Catarina Isabel Carreira da Costa

JUNHO'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária Nefrologia

Efeito nefroprotetor da Vitamina D na Doença Renal Crónica em pré-diálise

Catarina Isabel Carreira da Costa

Orientado por:

Dr.ª Sofia Conceição Alves Jorge Lopes

JUNHO'2017

ABREVIATURAS

α -SMA: *α -smooth muscle actin*

1,25(OH)₂D: 1 α ,25-dihidroxitamina D, vitamina D ativada, calcitriol

24,25(OH)₂D: 24,25-dihidroxitamina D

25(OH)D: 25-hidroxitamina D, calcifediol

ARA's II: Antagonistas do Receptor da Angiotensina II

BMP-7: *Bone morphogenic protein-7*

CTGF: *Connective Tissue Growth Factor*

DRC: Doença Renal Crônica

FGF: *Fibroblast Growth Factor*

FGFR1: *Fibroblast Growth Factor Receptor 1*

HGF: *Hepatocyte Growth Factor*

HIF: *Hypoxia-inducible Factors*

ICAM-1: *Intercellular Adhesion Molecule-1*

IECA's: Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

I κ B: Inibidor de kappa B

IL-6: Interleucina 6

INF γ : Interferão γ

Jag-1: *Notch ligand Jagged-1*

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

LRA: Lesão Renal Aguda

mARN: Ácido ribonucleico mensageiro

MCP-1: *Monocyte Chemoattractant Protein-1*

NF κ B: *Nuclear Factor kappa B*

PCR: Proteína C Reativa

PDGF: *Platelet-Derived Growth Factor*

PTH(i): Hormona paratiroideia (intacta), em inglês *Parathyroid hormone*

RANTES: *Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted*, também referido como CCL-5

SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

TFG(e): Taxa de Filtração Glomerular (estimada)

TGF- β (1): *Transforming Growth Factor* tipo beta (1)

TLR-4: *Toll-like Receptor 4*

TNF: *Tumor Necrosis Factor*

TSP-1: *Thrombospondin 1*

UVB: radiação ultra-violeta tipo B

VDBP: Proteína de ligação à vitamina D, em inglês *Vitamin D Binding Protein*

VDR: Recetor de vitamina D, em inglês *Vitamin D Receptor*

ZO-1: *Zonula occludens-1*

RESUMO

A Doença Renal Crónica é uma doença com grande prevalência mundial e com um grande impacto na qualidade de vida e mortalidade dos doentes. As atuais terapêuticas nefroprotetoras são limitadas, sendo que a função renal da maioria dos doentes continua em declínio apesar da terapêutica. Revela-se, portanto, premente a adoção de novas medidas de nefroproteção desde estadios precoces, em fase pré-dialítica.

A vitamina D, para além de intervir no metabolismo fosfo-cálcio, tem sido associada a outros efeitos extra-renais, entre os quais se encontra a nefroproteção. Embora a fisiologia da vitamina D seja bem conhecida, alguns fatores como valores-limite da normalidade, valores tóxicos, doses, entre outros, ainda se encontram em discussão, tanto para a população saudável como para populações especiais como os doentes renais crónicos. O défice de vitamina D é bastante prevalente na Doença Renal Crónica, sendo a sua causa multifatorial. Para colmatar este défice e minorar os seus efeitos, existem disponíveis fórmulas farmacológicas de vitamina D em suplementação nutricional, vitamina D ativada e análogos desta. Estes têm sido estudados atendendo à variedade de efeitos da vitamina D. Quanto à nefroproteção, os estudos experimentais encontrados mostram resultados promissores. Os estudos clínicos existentes, embora em número reduzido, têm resultados favoráveis com um bom perfil de segurança. Alguns estudos discutem, ainda, a combinação da suplementação nutricional de vitamina D com análogos de vitamina D ativada e destes com outras terapêuticas já existentes como os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Apesar de ainda ser necessária investigação adicional, em especial estudos clínicos que deem resposta às questões atuais, parece haver vantagem no uso de vitamina D em doentes renais crónicos em pré-diálise com o objetivo nefroprotetor.

Palavras-chave: Doença Renal Crónica, défice de Vitamina D, nefroproteção

Chronic Kidney Disease is a worldwide prevalent disease with a great impact on the quality of life and mortality of these patients. Current renoprotective therapies are limited, with the renal function of most patients continuing to decline despite the existing therapies. Therefore, it is urgent to adopt new renoprotective measures from early stages, at a pre-dialytic phase.

Vitamin D, beyond its intervention on the phospho-calcium metabolism, has been associated with other extra-renal effects, among which is the renoprotective effect. Although vitamin D physiology is well known, some factors such as normal cut-off values, toxic values, dosage, among others, are still up to discussion in healthy populations as well as in special populations like the chronic kidney disease patients. Vitamin D deficiency is widely prevalent in Chronic Kidney Disease, which has a multifactorial cause. To address this deficiency and lessen its effects, there are available pharmacological formulas of Vitamin D in nutritional supplementation, activated vitamin D and its analogs. These have been studied considering the variety of vitamin D effects. Regarding renoprotection, the experimental studies found show promising results. The existing clinical studies, although in small numbers, have favorable results with a good safety profile. Some studies discuss the combination of vitamin D nutritional supplementation with activated vitamin D analogs and of these last with other existing therapies as the renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors.

Although additional investigation is needed, especially clinical studies that give answer to the current questions, it appears to exist an advantage in the use of vitamin D in chronic kidney disease patients in pre-dialysis with a renoprotective goal.

Key words: Chronic Kidney Disease, Vitamin D deficiency, renoprotection

ÍNDICE

Introdução	1
Métodos	2
A doença renal crónica	3
Breve revisão fisiopatológica	3
Preditores de progressão de DRC	5
Terapêutica nefroprotetora atual	6
A vitamina D	7
A vitamina D na Doença Renal Crónica	11
Efeito nefroprotetor da vitamina D	13
Vitamina D como fármaco: suplementação e análogos de vitamina D ativada	13
Evidência de estudos experimentais	16
Evidência em estudos clínicos	19
Conclusão	23
Agradecimentos	24
Bibliografia	25

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Proteinúria e Prognóstico de Doença Glomerular	4
Figura 2. Fisiologia da Vitamina D	8

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Vitamina D e derivados: disponibilidade em Portugal e doses disponíveis	15
--	----

INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) afeta entre 11 a 13% da população mundial, sendo mais prevalente na Europa, Estados Unidos da América, Canadá e Austrália (1). Com o crescente envelhecimento populacional e o aumento da prevalência de Hipertensão Arterial e Diabetes mellitus, a incidência da DRC tem vindo a crescer, acarretando consigo importantes consequências financeiras e sociais, uma vez que a DRC é um preditor de hospitalização, disfunção cognitiva e diminuição global da qualidade de vida (1,2). A progressão da DRC, isto é, a deterioração da função renal aumenta ainda a mortalidade de forma exponencial, sendo 5 a 10 vezes mais provável a ocorrência de morte de causa cardiovascular do que evoluir para DRC estadio 5 (3). É, portanto, de extrema importância a existência de meios para diminuir ou até regredir a progressão da DRC desde estadios precoces.

A vitamina D, tradicionalmente associada ao metabolismo fosfo-cálcio, tem sido considerada como tendo efeitos pleiotrópicos, nomeadamente efeitos nefroprotetores, de regulação do sistema imunitário, de proteção cardiovasculares e de prevenção de neoplasias, entre outros (4).

Os doentes renais crónicos são uma população em que a prevalência do défice de vitamina D (25(OH)D) é bastante elevado, estando associado a um aumento da mortalidade, da morbilidade cardiovascular e da doença mineral e óssea associada à DRC. Parece existir também uma correlação dos níveis de 25(OH)D com a taxa de filtração glomerular (TFG), sugerindo que a sua correção possa alterar a fisiopatologia da doença renal e, portanto, alterar a sua progressão (5).

À luz da evidência existente sobre os efeitos não-calcémicos da vitamina D, este trabalho tem como objetivo uma revisão da literatura atual sobre o papel nefroprotetor da vitamina D na DRC em fase pré-dialítica.

MÉTODOS

Foram pesquisados artigos científicos na plataforma Pubmed.org com as palavras *Chronic Kidney Disease*, *Vitamin D deficiency* e *renoprotection* entre Julho de 2016 e Fevereiro de 2017. Foram utilizados apenas os artigos escritos em Português e Inglês, excluindo artigos cuja população estudada fosse de idade pediátrica, grávidas, em Lesão Renal Aguda (LRA), ou em que relacionavam o défice de vitamina D ou a Doença Renal Crónica com outros sistemas ou patologias (doenças osteoarticulares, genéticas, dermatológicas, gastrointestinais, cardíacas, pulmonares, infeção pelo vírus da imunodeficiência humana). Foram ainda incluídos artigos citados considerados relevantes e consultadas normas de orientação clínica elaboradas pela organização *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).

A DOENÇA RENAL CRÔNICA

Atualmente, a DRC é definida como diminuição da função renal, demonstrada através de TFG menor que 60 mL/min/1,73m² e/ou marcadores de lesão renal, com duração de pelo menos 3 meses, independentemente da causa (3).

Breve revisão fisiopatológica

A fisiopatologia da DRC inicia-se por mecanismos específicos dependentes da etiologia de base, com consequente perda de nefrônios, hipertrofia e hiperfiltração dos nefrônios remanescentes que, a longo prazo, se tornam disfuncionantes, com perda adicional de massa renal. O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), citocinas e fatores de crescimento são ativados numa tentativa de manter o funcionamento renal global, contribuindo para hipertensão glomerular (6,7). Independentemente da causa, gera-se um mecanismo progressivo de fibrose renal, representando a cicatrização de tecido renal após lesão crônica continuada. Esta caracteriza-se por glomeruloesclerose, atrofia tubular e fibrose intersticial (3).

A glomeruloesclerose pode resultar da lesão e disfunção endotelial, assim como da proliferação de células musculares lisas e células mesangiais, causando destruição de podócitos, ou alternativamente, ter início na lesão dos próprios podócitos (3,8). Após uma agressão, é desencadeado um estado microinflamatório glomerular, onde as células e citocinas inflamatórias, nomeadamente macrófagos, TGF- β 1, MCP-1, entre outros, causam ativação da proliferação das células mesangiais e apoptose das células epiteliais tubulares renais. Para além da transição epitélio-mesenquimatosa que acomete as células tubulares, as células mesangiais são estimuladas a regressar à sua forma imatura, mesangioblastos, por fatores de crescimento como TGF- β 1, PDGF, FGF, TNF, INF- γ . Estas células têm a capacidade de produção de grandes quantidades de matriz extracelular. Com o aumento de volume intraglomerular, os podócitos são distendidos e ocorre um fenómeno de destacamento celular com diminuição da expressão de desmina e diminuição de nefrina e podocina, proteínas do diafragma em fenda. Assim, algumas áreas da membrana basal glomerular ficam expostas à cápsula de Bowman, promovendo a formação de adesões ou sinequias entre estas duas estruturas (3,9).

A disrupção da integridade da barreira de filtração causada pela apoptose e perda funcional dos podócitos, e pela alteração do diafragma em fenda são fatores de perda

proteica, razão pela qual a proteinúria é um reflexo de lesão glomerular, sendo portanto um dos marcadores de progressão da DRC (7). Como está representado na Figura 1, ao longo do tempo a própria proteinúria associa-se a uma maior taxa de deterioração da função renal, ou seja, a uma maior progressão da doença renal (8). Assim, a proteinúria está associada a um risco aumentado de progressão para DRC estadio 5, tal como de morte prematura, sendo que uma elevada redução da proteinúria em estádios precoces está associada a uma progressão mais lenta da DRC (3,10). A redução da proteinúria é um dos objetivos da terapêutica geral e específica da DRC (4).

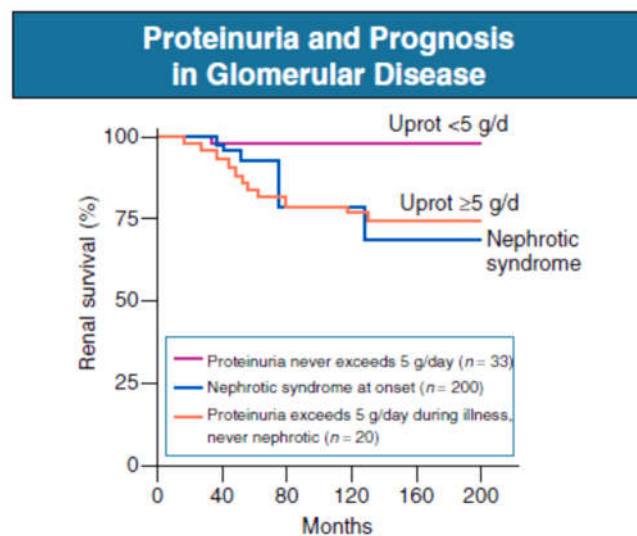


Figura 1. Proteinúria e Prognóstico de Doença Glomerular. A influência de proteinúria marcada na função renal a longo prazo em 253 doentes com doença glomerular primária em *Manchester Royal Infirmary*, Reino Unido. Retirado de Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. Elsevier Saunders; 2015.(8)

Esta passagem de substâncias que os túbulos renais não estão preparados para receber como proteínas, citocinas e fatores do complemento, estimula as células epiteliais a produzirem substâncias inflamatórias como TGF- β 1, espécies reativas de oxigénio e quimiocinas. Com a inflamação crónica e a indução de apoptose, as células epiteliais tubulares renais vão perdendo a sua capacidade regenerativa, levando a atrofia tubular (3,11).

O rim, sendo um órgão altamente ativo em termos metabólicos, é rico em capilares intersticiais. Estes, ainda numa fase precoce da DRC, tornam-se bastante permeáveis, com saída de proteínas plasmáticas para o interstício, gerando uma resposta inflamatória. O aumento da fibrose e a diminuição de contacto entre o interstício e os capilares causa hipoxia celular, afetando funcionalmente as células intersticiais. Uma

das funções afetadas envolve o metabolismo do colagénio. Em rins saudáveis, a quantidade de colagénio existente é regulada através da normal degradação do colagénio sintetizado, sendo que a falta desta degradação promove ainda mais o aumento da matriz extracelular, tal como a deposição de proteínas da membrana basal, proteoglicanos e glicoproteínas, traduzindo-se em fibrose intersticial (3).

Das citocinas inflamatórias envolvidas, faz parte o TGF- β 1, um dos principais mediadores de fibrose renal. O TGF- β 1 induz a proliferação de células mesenquimatosas, nomeadamente miofibroblastos intersticiais, promovendo assim a fibrose intersticial, e a apoptose e desdiferenciação de células epiteliais, aumentando mais uma vez a matriz extracelular (3,11). Modelos *in vitro* de fibrose túbulo-intersticial provocada pelo TGF- β 1 são caracterizados por alteração de caderina, aumento da expressão de α -SMA, vimentina, CTGF e Jag-1 (11). Pensa-se que outros mediadores como NFkB, ativador dos genes RANTES e do MCP-1, a via da quinase c-Jun N-terminal e a via do p38, também estejam envolvidos (7). Em modelos animais de DRC foi encontrado nas células epiteliais do túbulo contornado proximal, o fator de transcrição HIF, que normalmente é degradado em normóxia e estabilizado em condições de hipóxia. No entanto, a sua ação na fisiopatologia da DRC é ambígua, uma vez que há evidência de promoção da transcrição de genes fibrogénicos pelo HIF, tal como evidência de ação anti-inflamatória e protetora de lesão (11).

Na DRC também ocorre uma hiperativação do SRAA que, para além de contribuir para a glomeruloesclerose, é um contribuidor para a fibrose renal intersticial. Embora se considere a angiotensina II como a principal molécula neste sistema com efeitos profibróticos e proinflamatórios, estes também são encontrados na renina e na aldosterona. O efeito da renina deve-se possivelmente à sua ligação ao recetor pró-renina/renina, um recetor mais recentemente identificado. O aumento reativo da renina aquando o uso de inibidores convencionais do SRAA, resulta numa expressão de novo deste recetor nas áreas de fibrose intersticial, podendo ser responsável pela lesão renal e cardiovascular de forma independente da angiotensina II (7,12).

Preditores de progressão de DRC

Segundo as *guidelines* KDIGO 2012 para a Avaliação e Abordagem da Doença Renal Crónica, vários preditores de progressão são apontados: idade, sexo, raça/etnia, causa primária de DRC, nível de TFG, nível de albuminúria, pressão arterial elevada,

hiperglicemia, dislipidemia, tabagismo, obesidade, história de doença cardiovascular, exposição continuada a agentes nefrotóxicos, entre outros (13).

Terapêutica nefroprotetora atual

A terapêutica nefroprotetora atual é limitada. Sendo o objetivo da nefroproteção lentificar a progressão da DRC, várias medidas são propostas pelas *guidelines* KDIGO. Para além do tratamento específico da causa primária, quando possível, é aconselhável o controlo tensional, controlo glicémico, evitar situações que possam despoletar lesão renal aguda (LRA), restrição da ingesta proteica e restrição salina. É também aconselhado exercício físico, atingimento de um peso saudável e cessação tabágica com evidência de melhoria da qualidade de vida e diminuição da morbi-mortalidade global. Curiosamente, os antagonistas do SRAA, nomeadamente os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA's) e os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA's II) são apenas referidos nas *guidelines* KDIGO como arma no controlo tensional em caso de albuminúria, ressaltando o efeito anti-albuminúrico como *off-target* mas podendo ser um fator independente de nefroproteção (13,14). Apesar dos benefícios destas medidas e do uso de antagonistas do SRAA, a função renal da maioria dos doentes continua em declínio até ao estadio 5 da DRC (15).

A VITAMINA D

A vitamina D é uma hormona lipofílica proveniente da dieta (10-20%) ou da conversão na pele após exposição a radiação ultra-violeta tipo B (UVB) (80-90%). Embora esta última via seja a fonte principal, depende fortemente da quantidade de radiação a que a pele está exposta e da eficiência da síntese cutânea, pelo que alguns países, nomeadamente países do Norte/Centro da Europa adotaram uma política de suplementação nutricional (16).

Após conversão na pele, a partir de 7-deidrocolesterol para vitamina D₃ (colecalfiferol), e absorção intestinal de vitamina D₂ (ergocalciferol), de origem vegetal, e vitamina D₃, de origem animal, a vitamina D entra na corrente sanguínea na qual circula ligada a uma proteína de ligação, *Vitamin D Binding Protein* (VDBP). Chegando ao fígado, sofre hidroxilação pela enzima 25-hidroxilase (CYP2R1, CYP3A4, CYP2J3 e CYP27A1), e toma a forma de calcidiol, 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D). A 25(OH)D entra então em circulação, também ligada à VDBP, para a qual tem mais afinidade, regulando deste modo a biodisponibilidade e mantendo níveis séricos relativamente estáveis (5,7).

O principal local de ativação de 25(OH)D é no rim. Após filtração glomerular, o complexo 25(OH)D-VDBP é internalizado para as células epiteliais do túbulo contornado proximal, via recetor transmembranar megalina, responsável pela absorção da generalidade das proteínas de baixo peso molecular. A cubulina, outra proteína da superfície celular, é responsável pelo sequestro de 25(OH)D, facilitando a endocitose (7). Já no interior da célula tubular existem duas enzimas fundamentais no metabolismo da vitamina D: a 1 α -hidroxilase (CYP27B1) e a 24-hidroxilase (CYP24A1). A enzima 1 α -hidroxilase é a responsável pela ativação de 25(OH)D em 1 α ,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂D), também referido como calcitriol ou vitamina D ativa, que apesar da sua curta semi-vida (aproximadamente 4-6 horas), tem elevada afinidade para o recetor de vitamina D (VDR). A enzima 24-hidroxilase, pelo contrário, é a responsável pela formação de 24,25-dihidroxicolecalciferol (24,25(OH)₂D), um metabolito menos ativo, tanto a partir de 25(OH)D como de colecalfiferol e de 1,25(OH)₂D, um dos motivos pelos quais não há intoxicação de vitamina D por excesso de exposição a radiação UVB (7,16).

Para além da enzima 24-hidroxilase, o metabolismo da vitamina D tem outros mecanismos de controlo. As concentrações de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, aproximadamente 20-30 pg/mL em condições normais, são reguladas por mecanismo de feedback negativo e outros fatores, como hormona paratiroideia (PTH), calcitonina e FGF23, o que faz com que a diminuição dos níveis do seu precursor, $25(\text{OH})\text{D}$, não signifiquem obrigatoriamente que este também esteja diminuído (4). Aliás, tipicamente a concentração de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ está aumentada ou normal quando há défice de vitamina D (17). A Figura 2 representa de forma esquemática a fisiologia da vitamina D.

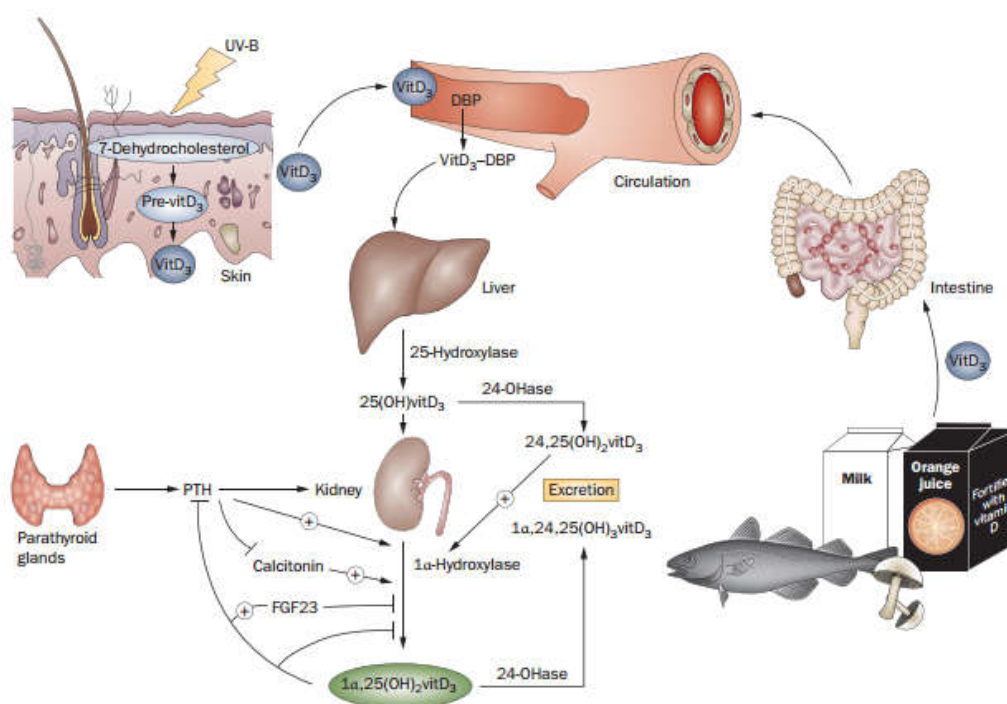


Figura 2. Fisiologia da Vitamina D. Retirado de Doorenbos CRC, van den Born J, Navis G, de Borst MH. Possible renoprotection by vitamin D in chronic renal disease: beyond mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol.* Nature Publishing Group; 2009;5(12):691–700.

Para além do rim, a enzima 1α -hidroxilase também está presente noutros órgãos extra-renais como próstata, mama, sistema imunitário (macrófagos), células musculares lisas, células β -pancreáticas, cólon e pele (18). Acredita-se que estes tecidos necessitem de $25(\text{OH})\text{D}$ e utilizem a sua forma ativada para regulação por via autócrina ou parácrina, fundamentada também pela presença de VDR nestes tecidos (7).

A vitamina D liga-se a VDR, um recetor essencialmente intranuclear que regula a tradução de mais de 200 genes. Este também está presente nas membranas celulares

onde exerce atividades não genômicas no aumento de fluxo de cálcio, indução de vias de segundo mensageiro e ativação de citocinas-quinase (7). O papel melhor definido da 1,25(OH)₂D é no metabolismo fosfo-cálcio. Esta promove a absorção intestinal de cálcio e fósforo, aumenta a absorção de cálcio no túbulo contornado distal no rim e atua na glândula paratiroideia como feedback negativo, diminuindo os níveis de PTH. Mais recentemente, outras funções têm sido descritas como regulação da proliferação e diferenciação celular, apoptose, regulação da resposta imunitária e vias inflamatórias que se traduzem na prevenção de neoplasias, de doenças infecciosas e auto-imunes, na proteção cardiovascular e renal, entre outros (4,7).

Apesar dos seus múltiplos efeitos, estudos epidemiológicos recentes têm mostrado uma grande prevalência de déficit de 25(OH)D em indivíduos saudáveis, sendo que cerca de 40% da população de um estudo com 55844 europeus tinham níveis de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL (19). Vários estudos mostraram uma maior prevalência de déficit de vitamina D e menores níveis no género feminino, com declínio progressivo após a menopausa, durante o inverno, em populações residentes a baixas altitudes e/ou maiores latitudes (19,20).

É de realçar que apesar de 25(OH)D ser o biomarcador mais utilizado na literatura para avaliar o metabolismo da vitamina D, pelo seu tempo de semi-vida longo, de aproximadamente de 2-3 semanas, e por não estar sob uma fina regulação homeostática, este é um biomarcador de fornecimento e não de função, pelo que a sua interpretação deve ter em conta as necessidades fisiológicas de vitamina D, a adiposidade corporal, a hemodiluição, os efeitos da idade ou de doença e as alterações de função hepática ou renal (16). Dos marcadores de função disponíveis, o nível de hormona paratiroideia intacta (PTHi) sérica tem sido o mais utilizado, no entanto apenas está validado para idosos caucasianos com um estilo de vida ocidental, tendo em conta o metabolismo fosfo-cálcio apenas (16).

Foi com base nos valores de PTHi que inicialmente se determinou o limite inferior da normalidade dos valores de 25(OH)D. Atualmente, ainda não há consenso sobre estes valores. O Instituto de Medicina considera como suficientes concentrações de 25(OH)D ≥ 30 ng/mL, como insuficiente ≥ 20 ng/mL mas < 30 ng/mL, e déficit abaixo de 20 ng/mL (21). Estes valores são os aceites também pela Sociedade de Endocrinologia Norte-Americana, tal como pela Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos

em conjunto com o Colégio Americano de Endocrinologia (22,23). A mesma controvérsia se verifica para o limite superior. Embora se considerem seguros níveis de 25(OH)D entre 40 a 70 ng/mL a curto prazo, estudos adicionais são necessários para avaliação dos efeitos a longo prazo (24). Apesar de ser ambíguo, a maioria dos especialistas considera 150 ng/mL de vitamina D como intoxicação (4). A dose máxima tolerável para adultos saudáveis, definida pelo Instituto de Medicina é de 4000 UI por dia, sendo que o excesso de vitamina D resulta em hipercalcemia, hipercalcúria e hiperfosfatemia, que predispõe a nefrocalcinose, calcificação vascular e desmineralização óssea acompanhada por dor (4,24).

Prentice et al. (2008) referem ser improvável que se possa identificar um único biomarcador ou um único valor *cut-off* que possa ser usado em todas as situações. Sugerem como potencial biomarcador de função, a relação entre a concentração plasmática de 1,25(OH)₂D e 25(OH)D ou 24,25(OH)₂D, uma vez que o doseamento de 1,25(OH)₂D, tanto da fração livre como da fração ligada a VDBP, não explica por completo os dados experimentais, dependendo de vários fatores como da ingesta de cálcio e fósforo (16).

A discussão sobre os efeitos da vitamina D tem sido extensa com resultados diferentes em diferentes artigos com desenhos semelhantes, pelo que é necessário ter um olhar crítico sobre os mesmos, sendo que o mesmo biomarcador e os mesmos valores *cut-off* são utilizados para avaliar *outcomes* diferentes em populações muito diferentes.

A VITAMINA D NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Existe uma elevada prevalência de déficit de vitamina D (25(OH)D) em todos os estádios de DRC, com correlação em vários estudos observacionais com marcadores de lesão renal como albuminúria, progressão da DRC, doença cardiovascular, calcificação vascular, hipertrofia ventricular, para além de aumento da morbi-mortalidade (5,24).

Numa população de doentes renais crónicos em estadio 3-5 não sujeitos a terapêutica de substituição renal, concentrações de 25(OH)D deficitárias (< 20 ng/mL) correlacionam-se com uma maior taxa de mortalidade ($p=0,031$), maior progressão para DRC estadio 5 ($p<0,001$) e menor período até hospitalização ($p=0,027$), em comparação com concentrações ≥ 20 ng/mL. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de insuficiência (30 ng/mL $> 25(OH)D \geq 20$ ng/mL) e o grupo de suficiência (≥ 30 ng/mL) (24).

Foi demonstrada uma redução progressiva dos níveis de 25(OH)D proporcional à diminuição da TFG, e consequentemente ao estadio da DRC, apesar de não ser congruente em todos os estudos (5,18). Vários fatores podem contribuir para este déficit, podendo-se agrupar em diminuição da produção cutânea de colecalciferol e em perda urinária do complexo de 25(OH)D-VDBP.

A produção de colecalciferol depende da irradiação de UVB na pele. Os doentes renais crónicos, ao longo da progressão da DRC, sofrem uma progressiva diminuição da exposição solar, promovida em parte pela diminuição da atividade física e instalação de sarcopénia (25). É de lembrar que a prevalência da DRC aumenta com a idade, com cerca de 60% dos doentes com mais de 60 anos de idade (1). Assim, é de esperar que uma população mais envelhecida tenha mais dependência física, o que leva a diminuição das atividades no exterior (25). A idade e também a urémia causam alterações cutâneas com aumento da pigmentação que também diminui a eficiência da conversão cutânea de vitamina D (18). Outro dos fatores apontados é a lentificação do metabolismo destes doentes e a desnutrição (4).

A perda urinária do complexo 25(OH)D-VDBP parece ser uma das principais causas de diminuição dos níveis de 25(OH)D, verificando-se uma associação entre o déficit de vitamina D e a albuminúria (7). A razão da perda urinária parece estar relacionada com a proteína megalina. Estudos experimentais, em culturas de células tubulares proximais

cronicamente expostas a albumina, e em modelo animal, mostraram diminuição da expressão de megalina, tal como perda de grande quantidade de complexos vitamina D-VDBP na urina de ratinhos knockout de megalina, que apresentavam hipocalcemia e osteomalacia (5). Para além da diminuição da sua expressão com a apoptose das células tubulares induzida pela proteinúria e fatores inflamatórios, a megalina é também ocupada por outras proteínas que em condições normais não sofreriam filtração glomerular (4).

Por outro lado, dado o rim ser o principal local de produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, esta também está diminuída na DRC, apesar de apenas ser evidente em estadios mais avançados devido aos seus mecanismos de regulação hormonal (17). Para além do défice do seu precursor, a diminuição da vitamina D ativada na DRC deve-se à diminuição da massa renal, e consequentemente da TFG, e à inibição da enzima 1α -hidroxilase que é considerado o principal fator (5).

A enzima 1α -hidroxilase é regulada por vários fatores. O aumento marcado do FGF-23 induzido pela diminuição da TFG e pela hiperfosfatemia vai atuar através do complexo FGFR1-Klotho na inibição da atividade da enzima 1α -hidroxilase e na estimulação da atividade da enzima 24-hidroxilase, promovendo a transformação de $25(\text{OH})\text{D}$ no seu metabolito mais inativo, $24,25(\text{OH})_2\text{D}$. Adicionalmente, uma dieta rica em fósforo, para além de diminuir a atividade, também diminui a transcrição de 1α -hidroxilase (7,9).

Wen-Chih Liu et al. (2015), num artigo de revisão sobre os efeitos pleiotrópicos da vitamina D na DRC referem que aproximadamente 85% de $25(\text{OH})\text{D}$ circulante é usada para produção extra-renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ que atua através de mecanismos parácrinos e autócrinos, podendo esta percentagem ser maior em doentes renais crónicos (4). Foi reportado que doentes com DRC estadios 3-5 necessitam de níveis supra-fisiológicos de $25(\text{OH})\text{D}$, superiores a 100-250 ng/mL para que haja produção extra-renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (26). O grupo *VDR Expert Centers* em 2011, era da opinião que níveis de $25(\text{OH})\text{D}$ de 20 ng/mL, seriam demasiado baixos para os doentes renais crónicos, sendo que estes beneficiariam de níveis superiores a 30 ng/mL (27).

Devido às particularidades desta população no metabolismo da vitamina D e dos seus múltiplos efeitos no organismo, seria importante que novos estudos fossem realizados com o intuito de no futuro definir valores de referência para os níveis de $25(\text{OH})\text{D}$ nesta população, idealmente ajustável à TFG.

EFEITO NEFROPROTETOR DA VITAMINA D

Vários estudos têm sido desenvolvidos com o intuito de melhor compreender o papel da vitamina D na DRC para além do metabolismo fosfo-cálcio, considerando-a uma possível arma terapêutica com um enorme potencial dada a sua intervenção em múltiplos sistemas. Devido à inexistência de mecanismos eficazes de lentificação de progressão de DRC, o seu potencial efeito nefroprotetor adquire elevada importância.

Para a nefroproteção, vários mecanismos benéficos da vitamina D são considerados como a supressão do SRAA, diminuição da inflamação sistémica, e diminuição da proteinúria (28). Os efeitos da vitamina D na pressão arterial e os efeitos anti-mitogénicos cardiovasculares nos doentes renais crónicos são também consequência destes mecanismos, tendo elevada importância dada a sua contribuição para a progressão da doença e para a mortalidade destes doentes (29).

Vários estudos têm sido construídos com o intuito de avaliar estes mecanismos, tanto em estudos experimentais como em estudos clínicos, com algumas das fórmulas farmacológicas de substituição de vitamina D disponíveis.

Vitamina D como fármaco: suplementação e análogos de vitamina D ativada

A suplementação nutricional de vitamina D inclui ergocalciferol, vitamina D₂, e colecalciferol, vitamina D₃, ambos disponíveis naturalmente em alguns alimentos, como já referido (27). Estudos em indivíduos saudáveis demonstraram uma menor eficiência de ergocalciferol em manter os níveis de 25(OH)D dentro da normalidade em comparação com o colecalciferol após um dose oral única, sendo a diferença de 2 semanas para 30 dias. No entanto, uma meta-análise recente conclui que a eficácia de ambas as formas quando administradas diariamente é semelhante (28,30). Embora os suplementos nutricionais em Portugal não sejam completamente regulamentados pelo Infarmed- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., segundo este, em Portugal apenas está disponível o colecalciferol para suplementação nutricional (31).

O calcifediol, 25(OH)D, disponível para administração oral na Europa, tem a particularidade de já não precisar de hidroxilação hepática. No entanto, esta requer atenção à dosagem, uma vez que tem uma semi-vida de 15-18 dias, significativamente

maior do que 3-7 dias de semi-vida da vitamina D nutricional. Tal pode causar uma rápida acumulação para níveis séricos superiores ao limite superior da normalidade (28).

O calcitriol farmacológico é quimicamente igual ao endógeno, sendo que para além da hidroxilação hepática, também já não necessita de hidroxilação pela 1α -hidroxilase, estando disponível para ligação direta ao VDR (27).

Os análogos da vitamina D ativada são análogos sintéticos que mimetizam a ação de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. O alfacalcidol, 1α -hidroxivitamina D_3 , requer hidroxilação hepática, sendo convertido a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, ligando-se desta forma ao VDR. A conversão prévia a calcitriol antes da sua ligação ao recetor faz com que possa não ser considerado um análogo mas antes uma forma de vitamina D ativada (29). O doxercalciferol, 1α -hidroxivitamina D_2 , também se transforma na forma ativa da vitamina D após 25-hidroxilação, possivelmente com menor efeito calcémico que o calcitriol. (32) Os restantes análogos de vitamina D ativada ligam-se diretamente ao VDR, sem necessidade de conversão prévia a calcitriol, sendo que cada um deles tem diferentes ações fisiológicas (29). Estes análogos têm maior afinidade para o VDR mas efeito calcémico e fosfatémico diminuído ou ausente (29). Estes incluem o paricalcitol, 19-nor- 1α -dihidroxivitamina D_2 , o maxacalcitol, 22-oxa- $1,25$ -dihidroxivitamina D_3 , e o falecalcitriol, F6- $1,25$ -dihidroxivitamina D_3 . O maxacalcitol tem a particularidade de ter uma semi-vida mais curta por ter baixa afinidade para a VDBP (33). Destes, apenas o paricalcitol se encontra disponível em Portugal (31).

Num estudo retrospectivo publicado em 2003, com follow-up de 36 meses de doentes hemodialisados sujeitos a terapêutica com calcitriol versus terapêutica com paricalcitol, o paricalcitol mostrou causar menores alterações dos níveis de cálcio e fósforo, com uma taxa de mortalidade destes doentes 16% menor em relação ao grupo de doentes submetidos a terapêutica com calcitriol (IC 95%). Ainda neste estudo, a mudança de calcitriol para paricalcitol pareceu ter benefício, com uma maior taxa de sobrevivência aos 2 anos em relação à mudança de contrária, de calcitriol para paricalcitol (34).

Tanto a administração de vitamina D ativada como dos seus análogos vão causar um aumento da atividade do VDR. No entanto, possivelmente pelos mecanismos de feedback fisiológicos, há também um aumento da atividade da 24-hidroxilase e diminuição da expressão de 1α -hidroxilase. Tal leva a uma resposta celular mantida a

quantidades crescentes de vitamina D ativada e seus análogos e à diminuição da síntese endógena de 1,25(OH)₂D (30).

Na Tabela abaixo, Tabela 1, encontram-se sistematizadas as formas de vitamina D e derivados disponíveis em Portugal e respectivas doses, segundo o Infarmed.

Tabela 1: Vitamina D e derivados: disponibilidade em Portugal e doses disponíveis. * Os suplementos nutricionais não são totalmente regulamentados pelo Infarmed, pelo que pode haver disponibilidade e doses diferentes. Adaptado de Zhu N, Wang J, Gu L, Wang L, Yuan W. *Vitamin D supplements in chronic kidney disease. Ren Fail. Informa Healthcare USA, Inc; 2015;37(6):917–24. (29)* e completado com disponibilidade segundo Infarmed. *Protuário Terapêutico on-line [Internet]. 2016 [citado 21 de Janeiro de 2017].* Obtido de: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php> (31)

Vitamina D e derivados: disponibilidade em Portugal e doses disponíveis		
Suplementação nutricional*	Ergocalciferol	Não disponível em Portugal
	Colecalciferol	Via oral: - 0,5 mg/mL e 25000 UI/2,5 ou 1 mL em solução oral - 22400 UI em comprimidos
Calcifediol		Via oral: 0,15 mg/mL em solução oral
Vitamina D ativada e Análogos de Vitamina D ativada	Calcitriol	Via oral: 0,25 µg em cápsulas
	Alfacalcidol	Via oral: - 0,25, 0,5 e 1 µg em cápsulas - 2 µg/mL em solução oral
	Paricalcitol	Via oral: 1 e 2 µg em cápsulas Via parentérica: 0,5 µg/mL
	Maxacalcitol	Não disponível em Portugal
	Doxercalciferol	Não disponível em Portugal
	Falecalcitriol	Não disponível em Portugal

Evidência de estudos experimentais

Vários estudos foram feitos em relação ao efeito inibidor do SRAA. Ratinhos sem expressão de VDR têm uma expressão de renina aumentada em 3 vezes com um consequente aumento da angiotensina II plasmática e, clinicamente, hipertensão arterial. Em culturas celulares de células As 4.1, com elevada síntese de renina, a administração de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ diminuiu marcadamente a atividade da região promotora do gene renina mediada pelo VDR, traduzindo-se numa diminuição do respetivo ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) (35). Em ratinhos sem expressão de 1α -hidroxilase, a administração de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ também foi eficaz na diminuição da ativação do SRAA e no tratamento de hipertensão arterial (36).

Um estudo experimental com modelos animais parcialmente nefrectomizados, avaliou o efeito renal de administração de um IECA, enalapril, um análogo da vitamina D, paricalcitol, ou de ambos. Verificou-se que na maioria dos parâmetros estudados, a combinação teve uma eficácia superior a qualquer um dos dois fármacos em separado. Para além da diminuição da pressão arterial para níveis normais e menor incidência de glomerulosclerose, atingido também com o enalapril em monoterapia, a combinação enalapril-paricalcitol permitiu menor diminuição da clearance da creatinina, menor proteinúria, menor fibrose intersticial, menor inflamação renal com diminuição dos macrófagos, da expressão de MCP-1, normalização de TGF- β 1 e de Smad2. Não se verificaram alterações significativas no cálcio e no fósforo, sendo que o paricalcitol tem um metabolismo ósseo menos ativo que o calcitriol (15).

Paralelamente, num modelo animal de indução de nefropatia diabética, foram avaliados os efeitos da administração de paricalcitol e losartan concomitantemente e em monoterapia durante 10 semanas. Em relação ao controlo positivo, os ratinhos tratados com terapêutica combinada apresentaram níveis normais de proteínas da membrana basal, α -actinina-4, ZO-1, nefrina e Neph-1, supressão quase completa de TGF- β e MCP-1, com prevenção do espessamento da membrana basal e das alterações podocitárias, tal como prevenção do aparecimento de proteinúria. Os níveis de creatinina sérica e a razão albumina/creatinina também estavam normais. Tal como com o enalapril, a combinação teve resultados sinérgicos em relação à administração em monoterapia, sendo que a prevenção da glomerulosclerose de forma significativa apenas ocorreu com a terapêutica dupla (12). Apesar da existência de um controlo positivo, em

que foi dado placebo após as 2 semanas do insulto, e da existência de um controlo negativo, um modelo não diabético, considero que também fosse importante a existência de um controlo histológico de ratinhos com indução de nefropatia diabética imediatamente antes da administração de terapêutica. *Zhang et al.* (2008) relacionam estes resultados com o efeito sobre a supressão do SRAA, mais especificamente com a menor acumulação de renina, uma vez que a inibição por IECA's ou ARA's II vai aumentar compensatoriamente os níveis de renina, diminuindo a sua eficácia nefroprotetora (12).

Já *Arfian et al.* (2016) desenvolveram um trabalho em modelo animal sobre o efeito da vitamina D sobre a arquitetura renal após lesão crónica. Apesar de as concentrações de vitamina D séricas não terem sido avaliadas, foram observados em todos os grupos suplementados com colecalciferol diminuição significativa da fibrose renal, de índices de lesão tubular, e da área de miofibroblastos, com diminuição das células intersticiais renais percursoras de miofibroblastos, fibroblastos e perícitos, e aumento do HGF, fator inibidor da ativação dos miofibroblastos e portanto inibidor da transição epitélio-mesenquimatosa. Houve também uma redução estatisticamente significativa de marcadores inflamatórios e de fibrose, nomeadamente TGF- β , TLR-4, MCP-1 e ICAM-1, assim como menor expressão de colagénio tipo 1 e diminuição do número de células em apoptose. A acompanhar estes efeitos estruturais, a creatinina sérica diminuiu, revelando uma melhoria funcional (37). Neste trabalho experimental, a vitamina D teve mais do que um papel de estabilização da lesão renal, mas um papel de retrocesso dos mecanismos de lesão já instalados, diminuindo a inflamação e a transição epitélio-mesenquimatosa (37).

A lesão podocitária também tem sido estudada neste contexto. Um estudo com ratos com nefropatia induzida por puromicina como modelo de lesão podocitária, mostrou diminuição da proteinúria, dos níveis de creatinina, de TGF- β 1 e p-Smad 2/3, e aumento da expressão de nefrina, de BMP-7 e da via de sinalização de BMP-7, p-Smad 1/5/8, no grupo a que foi administrado calcitriol (iniciado 2 dias antes da indução da lesão) em relação ao placebo. BMP-7 é descrito como membro da superfamília TGF- β 1 mas inibidor ativo dos efeitos pró-fibróticos do TGF- β . É ainda, um fator de desenvolvimento pilar do rim, principalmente no que se refere aos podócitos e aos túbulos localizados na medula externa, sendo considerado um fator de diferenciação e sobrevivência podocitária. O aumento da relação TGF- β 1/ BMP-7 que está associada à

lesão podocitária neste estudo e que apresenta uma correlação positiva significativa com a proteinúria, é normalizada no grupo a que foi administrado calcitriol, sugerindo um efeito nefroprotetor da vitamina D ativada associada aos podócitos (38).

Nolan et al. (2015) abordam o efeito nefroprotetor da vitamina D através da sua ação anti-inflamatória especificamente sobre a citocina TGF- β 1. Estes sujeitaram culturas de células epiteliais de túbulos contornados proximais renais a 5 ng/mL de TGF- β 1, após a estimulação celular com 1-2 μ M de paricalcitol ou com 0,1% álcool etílico, servindo este último de controlo. O paricalcitol diminuiu significativamente a ação da TGF- β 1, aumentando a expressão proteica de E-caderina e diminuindo a expressão génica e proteica de Jag-1, α -SMA, CTGF e *Thrombospondin-1* (TSP-1). A dose de 2 μ M de paricalcitol também diminuiu significativamente a ativação de Smad2, uma das vias subsequentes à ativação do recetor do TGF- β 1. Algumas culturas celulares foram colocadas numa câmara hipóxica, não se tendo verificado diferenças em relação às normóxicas, com a exceção da estabilização do HIF-1 α , já esperada. Esta estabilização também se verificou nas culturas normóxicas estimuladas com paricalcitol, apesar de com menor intensidade, sendo dose e tempo-dependente. Embora ainda não seja claro o papel da estabilização de HIF, alguns inibidores farmacológicos das hidrolases responsáveis pela degradação do HIF, mostraram efeitos anti-inflamatórios e de proteção em vários modelos de doença, incluindo lesão renal (11).

O paricalcitol tem sido avaliado em vários estudos, para além dos já aqui referidos. Em modelo animal de doença renal crónica induzida pela ciclosporina A e gentamicina, este diminui a inflamação renal pela diminuição da atividade de NFkB, através da estabilização da sua subunidade inibitória, Inibidor de kappa B (IkB). Em culturas celulares, inibe também a expressão tubular de RANTES, uma importante quimiocina proinflamatória na obstrução renal. Em ratinhos tratados com cisplatina, modelo indutor de apoptose, o paricalcitol diminui o número de células apoptóticas por atenuação da expressão de fosfo-p53 e p21, tal como reversão do aumento da razão Bax/Bcl-2 e dos produtos de degradação de caspase-3 em modelo animal caracterizado por perda de podócitos e proteinúria franca (9).

Estudos em modelos animais e culturas celulares parecem apoiar o benefício da vitamina D ativa na diminuição da progressão da DRC, sugerindo que a sua associação com outros inibidores do SRAA seja vantajosa. No entanto, várias questões importantes

surgem como doses, vias de administração, efeito a longo prazo, efeitos colaterais, entre outros.

Evidência em estudos clínicos

O potencial nefroprotetor da vitamina D demonstrado em estudos pré-clínicos e a sua relativa segurança têm suscitado o interesse por estudos clínicos. No entanto, a população de doentes renais crónicos é muito heterogénea, tanto quanto à etiologia como quanto ao estadio de DRC em que os doentes se encontram, fazendo com que as comparações sejam difíceis e haja vários confundidores possíveis. Como resultado, poucos estudos clínicos foram encontrados no que se refere ao efeito nefroprotetor da vitamina D.

O *VITAL study* (2010) é um estudo randomizado e controlado de cariz internacional, no qual Portugal foi um dos intervenientes. A doentes diabéticos já com terapêutica com inibidores do SRAA estabelecida, IECA's ou ARA's II, foi estudado o efeito de adicionar terapêutica com paricalcitol, 1 ou 2 µg, na albuminúria e na TFGe. É de notar que dos 281 doentes elegíveis, 72% apresentava macroalbuminúria (> 300 mg/dia) e 42% estavam com doses máximas recomendadas de IECA's ou ARA's II. Os níveis médios de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D eram bastante semelhantes entre os grupos, sendo respetivamente menores do que 20 ng/mL e aproximadamente 36 pg/mL, ambos menores do que o considerado suficiente. À semana 4 do estudo, o grupo tratado com paricalcitol a 2 µg apresentou uma redução da razão albumina-creatinina urinária em relação ao grupo placebo com uma diferença -18% (p=0,053), atingindo o pico à 12^a semana de estudo, com uma diminuição de 28% (60 mg/mmol para 43 mg/mmol, IC 95%). Os doentes deste grupo que mais beneficiaram da intervenção foram os doentes com uma excreção de sódio mais elevada. Paralelamente, a taxa média de excreção urinária de albumina em 24 horas também diminuiu no grupo com paricalcitol a 2 µg, para menos 28% de modo estatisticamente significativo. Embora também se verificasse uma redução destes parâmetros com 1 µg de paricalcitol, esta foi menor e sem resultados estatisticamente significativos. No grupo com 2 µg de paricalcitol, ainda se verificou diminuição da pressão arterial sistólica e uma modesta diminuição da TFGe de 3 a 5 mL/min/1,73m² (p=0,0548). No entanto, esta diminuição da TFG é atribuída ao seu efeito no aumento da creatinina sérica por aumento de produção, tal como já antes verificado com a terapêutica com calcitriol, e não por diminuição da sua excreção.

Apesar de não fazer parte dos *end-points* primários do estudo, é de realçar que os valores de PTHi diminuíram significativamente em ambos os grupos tratados com paricalcitol, e que não foram encontradas diferenças significativas em relação ao níveis de PCR, fibrinogénio, IL-6, atividade da renina plasmática, aldosterona ou TNF- α (39). Durante todo o estudo, o paricalcitol revelou-se um fármaco seguro, apenas com necessidade de controlo dos níveis de PTH para ajuste da dose. Em estudos observacionais prévios, o uso prolongado de paricalcitol foi associado a aumento da sobrevida. Após 30 e 60 dias do seu término, a repetição das análises sanguíneas mostraram um regresso aos níveis analíticos anteriores ao estudo, reforçando a ação do paricalcitol nos resultados (39).

Num estudo post-hoc de doentes pré-dialíticos em estadio 4 ou 5 de DRC, o uso de análogo de vitamina D ativada, na sua maioria alfacalcidol, foi independentemente associado a menor risco de progressão para DRC estadio 5 ou 50% de redução da TFGe, sugerindo um efeito nefroprotetor em estádios avançados. No entanto, as doses de terapêutica não são indicadas e os níveis de 25(OH)D, 1,25(OH) $_2$ D, entre outros, não foram avaliados (40).

Embora pareça haver alguma evidência de que a vitamina D confere nefroproteção, a controvérsia sobre como normalizar o seu metabolismo nos doentes renais crónicos persiste.

Irradiação com raios UVB

Tendo em conta a fisiologia da vitamina D, alguns autores estudaram a reposição dos seus níveis através da irradiação direta com UVB em meio controlado.

Holick et al. (2007) demonstraram o aumento de 150% dos níveis de 25(OH)D em pessoas saudáveis com idades compreendidas entre os 20 e 53 anos, após 5 semanas de exposição a raios UVB através de solário 3 vezes por semana com uma dose de 0,75 *Minimal Erythmal Dose* (MED). No entanto, os níveis iniciais de 25(OH)D não foram referidos nem foram avaliados *outcomes* paralelos como os níveis de cálcio sérico (41).

Dirigido à população de doentes renais crónicos, um grupo alemão, sujeitou doentes em hemodiálise a irradiação com lâmpadas UVB, 3 vezes por semana durante 6 meses. Num grupo apenas foi irradiada cerca de 15% da superfície cutânea com uma incidência de UVB de 3,5%, enquanto que noutro foi irradiada a totalidade da superfície corporal

com incidência de UVB de 11%. Em ambos os grupos, os níveis de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D aumentaram para níveis normais. Associado a este aumento de vitamina D, houve uma redução da taxa de perda de osso trabecular em relação ao controlo, diminuição da tensão arterial em repouso e após esforço máximo, tal como da frequência cardíaca, tendo-se verificado também um aumento da capacidade de trabalho ergométrico máximo e submáximo, embora este último efeito seja difícil de distinguir do efeito do exercício físico regular a que os doentes foram sujeitos semanalmente para efeitos de estudo. Pela ausência de efeitos adversos, o grupo aconselha exposição intermitente a radiação UVB sub-eritematosa para tratar ou prevenir o défice de vitamina D, alargando à população que não esteja sob terapia de substituição renal (26). Salienta-se o facto de este estudo ter mostrado resultados positivos em doentes em hemodiálise, em que a taxa de conversão de 25(OH)D para 1,25(OH)₂D seria menor pela maior deterioração renal.

Suplementação Nutricional *versus* Análogos da Vitamina D ativada

Vários artigos discutem a diferença entre correção dos níveis de vitamina D com ergocalciferol e colecalciferol ou com análogos de vitamina D ativada em doentes renais crónicos, principalmente em estadios avançados, sendo que estes sofrem uma diminuição da capacidade de ativação da vitamina D com a progressiva deterioração da função renal, como já referido (4,42–45).

As questões que se põem são essencialmente duas. Por um lado, é se se aumentar os níveis de 25(OH)D com suplementação nutricional de vitamina D, que é segura e de baixo custo, tem algum benefício para estes doentes. Por outro, se se tratar a deficiência de vitamina D com análogos de vitamina D ativada em monoterapia, com resposta de retrocontrolo negativo que vai diminuir ainda mais os níveis de 25(OH)D, é suficiente para repor o normal funcionamento do metabolismo fosfo-cálcio mas também dos efeitos não-calcémicos, sendo que alguns dependem da produção local de calcitriol. É ainda de ter em conta que os análogos de vitamina D ativada são mais caros e têm uma janela terapêutica mais estreita. Atualmente, não há estudos que respondam a estas questões inequivocamente e portanto, as opiniões não são consensuais (42,43).

Apesar de os análogos da vitamina D ativada serem tradicionalmente mais associados ao aumento dos níveis de fosforo e cálcio, uma meta-análise recente de estudos com suplementação nutricional de vitamina D (ergocalciferol ou colecalciferol) mostrou um

maior risco de hipercalcemia e hipercalcúria destes em relação ao grupo placebo. No entanto, neste mesmo estudo o grupo placebo apresentou maior risco de litíase renal (40,46).

Shroff et al. (2010) discutem os efeitos da combinação das duas terapêuticas disponíveis, o que refere como intuitivamente benéfico. Um estudo apresentado em doentes em hemodiálise levanta a possibilidade da suplementação nutricional não ser essencial, uma vez que não há relação entre o aumento de sobrevivência e o nível de 25(OH)D nos doentes em terapêutica com paricalcitol (45). Os autores alertam ainda para a necessidade de mais estudos tanto para a definição de doses como para a potencial toxicidade (45). Já *Wen-Chih Lui et al.* (2016), defendem o uso de suplementação nutricional de vitamina D ou de calcidiol em estádios iniciais da DRC e terapia combinada com análogos da vitamina D ativada em estádios avançados, estadio 5, uma vez que vários estudos mais recentes mostraram haver uma necessidade de diminuição da dose do análogo da vitamina D ativada com a inserção da suplementação nutricional em doentes hemodialisados, tornando-se uma terapêutica mais segura. Para além disso, houve aumento dos marcadores de osteogénese e uma diminuição significativa da PTH nestes doentes com DRC estadio 5 (4).

CONCLUSÃO

As *guidelines* KDIGO 2012 para a Avaliação e Abordagem da Doença Renal Crônica indicam suplementação de vitamina D ou uso de análogos de vitamina D ativada em caso de déficit, apenas com o objetivo de suprimir a elevação de PTH (13). No entanto, evidência crescente sugere que a vitamina D possa ter um papel importante na nefroproteção, com diminuição eficaz da progressão da doença renal crônica, pelos seus efeitos inibitórios do SRAA, anti-inflamatórios e anti-proteinúricos.

O paricalcitol, fármaco com mais estudos encontrados, parece ser uma arma promissora na nefroproteção, especialmente em associação com inibidores do SRAA. No entanto, ainda não há evidência definitiva de que haja uma diminuição da mortalidade com suplementação de Vitamina D ou análogos em doentes renais crônicos, mesmo com déficit de 25(OH)D (7). Também não foram encontrados estudos suficientes que permitissem definir uma dose ou formulação de vitamina D adequadas, janela terapêutica, frequência, via de administração, e segurança a longo prazo em diferentes estádios da DRC, tal como referido nas KDIGO 2012 (13).

Ainda existe muita controvérsia e dúvidas sobre a vitamina D. Apesar de aparentemente a sua suplementação ser segura e, principalmente a nutricional, ser de baixo custo, são necessários mais estudos clínicos, especialmente randomizados e controlados, para que o seu uso possa ser baseado na evidência. Também são necessários mais estudos para melhor definir os valores limite da normalidade da vitamina D baseado nos seus outros efeitos que não o metabolismo fosfo-cálcio.

Apesar das lacunas ainda existentes, parece haver vantagem no uso de vitamina D, em especial do uso de paricalcitol, em doentes renais crônicos em pré-diálise, bem como em corrigir o déficit de 25(OH)D, embora os valores-alvo nesta população ainda permaneçam mal definidos.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Clínica Universitária de Nefrologia por ter aceitado receber-me para a realização deste trabalho. Um especial obrigado à Dra. Sofia Jorge, que se mostrou disponível e interessada em ouvir, aconselhar e criticar construtivamente de modo a que o resultado final fosse atual e relevante.

O Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina é um dos marcos do final do curso e portanto gostaria de agradecer a todos os que me apoiaram para chegar até aqui, desde família aos amigos mais próximos. Queria agradecer de forma particular aos meus pais e irmã, por entenderem as minhas ausências, aceitarem as minhas decisões e me apoiarem tanto emocional como financeiramente.

Porque nós também somos o que as pessoas fazem de nós, gostaria de agradecer aos professores desta casa, que me fizeram crescer em termos pessoais e profissionais, na esperança de poder tornar-me numa boa profissional, disponível para lutar pelo melhor para os meus doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, Callaghan AO, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):1–18.
2. Cheng Z, Lin J, Qian Q. Role of Vitamin D in Cognitive Function in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2016;8(291):1–13.
3. Webster AC, Nagler E V, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2016;6736(16):1–15.
4. Liu W, Wu C, Hung Y, Liao M, Shyu J, Lin Y. Pleiotropic effects of vitamin D in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. Elsevier B.V.; 2016;453:1–12.
5. Doorenbos CRC, van den Born J, Navis G, de Borst MH. Possible renoprotection by vitamin D in chronic renal disease: beyond mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol*. Nature Publishing Group; 2009;5(12):691–700.
6. Bargman JM, Skorecki K. Chronic Kidney Disease. Em: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. McGraw Hill Education; 2015. p. 1811–21.
7. Mirkovi K, Born J Van Den, Navis G, Borst MH De. Vitamin D in Chronic Kidney Disease: New Potential for Intervention. *Curr Drug Targets*. 2011;12(1):42–53.
8. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. Elsevier Saunders; 2015.
9. Kim CS, Kim SW. Vitamin D and chronic kidney disease. *Korean J Intern Med*. 2014;29(4):416–27.
10. Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N, Okparavero A, Greene T. Early Change in Proteinuria as a Surrogate Endpoint for Kidney Disease Progression: An Individual Patient Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(1):74–85.
11. Nolan KA, Brennan EP, Scholz CC, Cullen C, Ryan A, Taylor CT, et al. Paricalcitol protects against TGF- β 1-induced fibrotic responses in hypoxia and stabilises HIF- α in renal epithelia. *Exp Cell Res*. Elsevier; 2015;330(2):371–81.

12. Zhang Z, Zhang Y, Ning G, Deb DK, Kong J, Li YC. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(41):15896–901.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2012;2:337–414.
15. Mizobuchi M, Morrissey J, Finch JL, Martin DR, Liapis H, Akizawa T, et al. Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6):1796–806.
16. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(suppl):500–6.
17. Rebholz CM, Grams ME, Lutsey PL, Hoofnagle AN, Misialek JR, Inker LA, et al. Biomarkers of Vitamin D Status and Risk of ESRD. *Am J Kidney Dis*. Elsevier Inc; 2016;67(2):235–42.
18. Valencia C, Arango J. Vitamin D (25(OH)D) in patients with chronic kidney disease stages 2-5. *Colomb Med*. 2016;47(3):160–6.
19. Cashman KD, Dowling KG, Skrab Z, Gonzalez-gross M, Valtue J, Grimnes G, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1033–44.
20. Teodoro M, Guerra E, Terra E, Deves R, Maboni J, Ignêz S, et al. Elderly with proximal hip fracture present significantly lower levels of 25-hydroxyvitamin D. *Rev Bras Ortop*. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia; 2016;51(5):583–8.
21. Heaney RP, Weaver CM. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Vol. 32, Institute of Medicine. 2011. 1132 p.

22. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–30.
23. Gonzalez-campoy JM, Castorino K, Ebrahim A, Hurley D, Jovanovic L, Mechanick JI, et al. AACE/ACE Guidelines - Clinical Practice Guidelines for Healthy Eating for the Prevention and Treatment of Metabolic and Endocrine Diseases in Adult: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists/The American College of Endocrinology. *Endocr Pract.* 2013;19(3):1–82.
24. Molina P, Górriz JL, Molina MD, Beltrán S, Vizcaíno B, Escudero V, et al. What is the optimal level of vitamin D in non-dialysis chronic kidney disease population? *World J Nephrol.* 2016;5(5):471–81.
25. Hirai K, Ookawara S, Morishita Y. Sarcopenia and Physical Inactivity in Patients With Chronic Kidney Disease. *Nephrourol.* 2016;8(3):e37443.
26. Krause R. Vitamin D and UV exposure in chronic kidney disease. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):109–16.
27. Cozzolino M, Bover J, Vervloet M, Brandenburg VM. A multidisciplinary review of the science of vitamin D receptor activation. *Kidney Int Suppl. Elsevier Masson SAS;* 2011;1:107–10.
28. Dusso AS. Kidney disease and vitamin D levels: 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and VDR activation. *Kidney Int Suppl. Elsevier Masson SAS;* 2011;1:136–41.
29. Zhu N, Wang J, Gu L, Wang L, Yuan W. Vitamin D supplements in chronic kidney disease. *Ren Fail. Informa Healthcare USA, Inc;* 2015;37(6):917–24.
30. Jones G. Extrarenal Vitamin D Activation and Interactions Between Vitamin D₂, Vitamin D₃, and Vitamin D Analogs. *Annu Rev Nutr.* 2013;33:23–44.
31. Infarmed. Protuário Terapêutico on-line [Internet]. 2016 [citado 21 de Janeiro de 2017]. Obtido de: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>
32. Mazzaferro S, Goldsmith D, Larsson TE, Massy ZA, Cozzolino M. Vitamin D

- Metabolites and/or Analogs: Which D for Which Patient? *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(2):339–49.
33. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. Goodman & Gilman's Manual de Farmacologia e Terapêutica. AMGH Editio. 2010. 1068 p.
 34. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of Patients Undergoing Hemodialysis with Paricalcitol or Calcitriol Therapy. *N Engl J Med*. 2003;(349):446–56.
 35. Li Y, Kong J, Wei M, Chen Z, Liu S, Cao L. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110(2):229–38.
 36. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR, Medscape. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol*. Nature Publishing Group; 2009;6(10):621–30.
 37. Arfian NUR, Muflikhah K, Soeyono SRIK, Sari CR, Tranggono U, Anggorowati N, et al. Vitamin D Attenuates Kidney Fibrosis via Reducing Fibroblast Expansion, Inflammation, and Epithelial Cell Apoptosis. *Kobe J Med Sci*. 2016;62(2):38–44.
 38. Xiao H, Shi W, Liu S, Zhang B, Xu L, Liang X, et al. Podocyte injury is suppressed by 1,25-dihydroxyvitamin D3 via modulation of Transforming Growth Factor beta1/Bone Morphogenetic Protein-7 Signalling in puromycin aminonucleoside nephropathy rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009;(36):682–9.
 39. De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): A randomised controlled trial. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2010;376(9752):1543–51.
 40. Arai Y, Kanda E, Iimori S, Naito S, Noda Y, Kawasaki T, et al. The use of vitamin D analogs is independently associated with the favorable renal prognosis in chronic kidney disease stages 4-5: the CKD-ROUTE study. *Clin Exp Nephrol*. Springer Japan; 2016;1–7.
 41. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and Skin Physiology: A D-

- Lightful Story. *J Bone Miner Res*. 2007;22(2):28–33.
42. Goldsmith DJA. Pro: Should we correct Vitamin D deficiency/insufficiency in chronic kidney disease patients with inactive forms of Vitamin D or just treat them with active Vitamin D forms? *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):698–705.
 43. Agarwal R, Georgianos PI. Con: Nutritional Vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):706–13.
 44. Zoccali C, Mallamaci F. Moderator's view: Vitamin D deficiency treatment in advanced chronic kidney disease: A close look at the emperor's clothes. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):714–6.
 45. Shroff R, Knott C, Rees L. The virtues of vitamin D-but how much is too much? *Pediatr Nephrol*. 2010;25(9):1607–20.
 46. Malihi Z, Wu Z, Stewart AW, Lawes CMM, Scragg R. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;(1):1–13.